

EUROPEAN PATENT OFFICE

Patent Abstracts of Japan

PUBLICATION NUMBER : 2002053466
PUBLICATION DATE : 19-02-02

APPLICATION DATE : 08-08-00
APPLICATION NUMBER : 2000239345

APPLICANT : OTSUKA PHARMACEUT FACTORY INC;

INVENTOR : SATO SEIJI;

INT.CL. : A61K 31/519 A61P 1/16 A61P 7/00 A61P 9/00 A61P 9/10 A61P 11/00 A61P 11/06
A61P 13/12 A61P 15/00 A61P 21/00

TITLE : APOPTOSIS REGULATING AGENT

ABSTRACT : PROBLEM TO BE SOLVED: To provide an agent capable of exhibiting
apoptosis-regulating action and useful as medicine of various kinds.

SOLUTION: This apoptosis regulating agent comprises at least one substance selected
from a series of pyrazolo[1,5-a]pyrimidine derivatives such as 5-n-
butyl-7-(3,4,5-trimethoxybenzoylamino)pyrazolo[1,5-a]pyrimidine and their salts as an
active ingredient.

COPYRIGHT: (C)2002,JPO

THIS PAGE BLANK (USPTO)

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2002-53466

(P2002-53466A)

(43) 公開日 平成14年2月19日 (2002.2.19)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/519		A 6 1 K 31/519	4 C 0 5 0
A 6 1 P 1/16		A 6 1 P 1/16	4 C 0 8 6
7/00		7/00	
9/00		9/00	
9/10	1 0 1	9/10	1 0 1
審査請求 未請求 請求項の数 7 O L (全 17 頁) 最終頁に続く			

(21) 出願番号	特願2000-239345 (P2000-239345)	(71) 出願人	000149435 株式会社大塚製薬工場 徳島県鳴門市撫養町立岩字芥原115
(22) 出願日	平成12年8月8日 (2000.8.8)	(72) 発明者	塩見 浩人 広島県福山市幕山台6丁目12-31
		(72) 発明者	田村 豊 広島県福山市幕山台2丁目27-14
		(72) 発明者	佐藤 誠治 徳島県鳴門市撫養町南浜字東浜31番地の3
		(74) 代理人	100065215 弁理士 三枝 英二 (外 8 名)
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 アボトーシス調整剤

(57) 【要約】

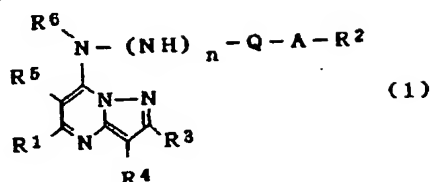
【課題】 アボトーシス調整作用を奏し得、各種医薬品として有用な薬剤を提供する。

【解決手段】 例えば5-n-ブチル-7-(3, 4, 5-トリメトキシベンゾイルアミノ)ピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン等の一連のピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン誘導体及びその塩から選ばれる少なくとも1種を有効成分として含有するアボトーシス調整剤。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式

【化1】



〔式中、 R^1 は水素原子、置換基としてチエニル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、オキソ基又はヒドロキシル基を有することのある低級アルキル基、シクロアルキル基、チエニル基、フリル基、低級アルケニル基又は置換基として低級アルキル基、低級アルコキシ基、フェニルチオ基及びハロゲン原子から選ばれる基の1～3個を有することのあるフェニル基を、 R^2 はナフチル基、シクロアルキル基、フリル基、チエニル基、ハロゲン原子で置換されることがあるピリジル基、ハロゲン原子で置換されることがあるフェノキシ基又は置換基として低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基、ハロゲン置換低級アルキル基、ハロゲン置換低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、ヒドロキシル基、フェニル低級アルコキシ基、アミノ基、シアノ基、低級アルカノイルオキシ基、フェニル基及びジ低級アルコキシホスホリル低級アルキル基から選ばれる基の1～3個を有することのあるフェニル基を、 R^3 は水素原子、フェニル基又は低級アルキル基を、 R^4 は水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル基、フェニル低級アルキル基、置換基としてフェニルチオ基を有することのあるフェニル基又はハロゲン原子を、 R^5 は水素原子又は低級アルキル基を、 R^6 は水素原子、低級アルキル基、フェニル低級アルキル基又は置換基として低級アルコキシ基、ハロゲン置換低級アルキル基及びハロゲン原子から選ばれる基の1～3個を有するベンゾイル基を示し、また R^1 及び R^5 は互いに結合して低級アルキレン基を形成してもよく、Qはカルボニル基又はスルホニル基を、Aは単結合、低級アルキレン基又は低級アルケニレン基をそれぞれ示し、nは0又は1を示す。〕で表わされるピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン誘導体及びその塩から選ばれる少なくとも1種を有効成分として含有するアポトーシス調整剤。

【請求項2】 有効成分が、請求項1に記載の一般式中、Qがカルボニル基で、nが0である化合物；Qがカルボニル基で、nが1であり且つ R^1 が低級アルキル基又はフェニル基、 R^2 が置換基として低級アルコキシ基及びハロゲン置換低級アルキル基から選ばれる基の1～3個を有するフェニル基、 R^3 、 R^4 、 R^5 及び R^6 がそれぞれ水素原子及びAが単結合を示す化合物；並びにQがカルボニル基で、nが0であり且つ R^1 が低級アルキル基、 R^2 がハロゲン原子の1～3個を有することの

あるフェニル基、 R^3 、 R^4 、 R^5 及び R^6 がそれぞれ水素原子及びAが単結合を示す化合物から選ばれるピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン誘導体である請求項1に記載のアポトーシス調整剤。

【請求項3】 有効成分が、請求項2に記載のピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン誘導体中、 R^1 が置換基として低級アルキルチオ基を有することのある低級アルキル基又は置換基としてフェニルチオ基を有することのあるフェニル基で、 R^2 が置換基として低級アルコキシ基、ハロゲン原子及びハロゲン原子置換低級アルキル基から選ばれる基の1～3個を有するフェニル基で、 R^3 が水素原子又はフェニル基で、 R^4 が水素原子、ハロゲン原子又はフェニル基で、 R^5 が水素原子で、 R^6 が水素原子又は置換基としてハロゲン置換低級アルキル基を有するベンゾイル基で、Qがカルボニル基で、Aが単結合である化合物から選ばれるものである請求項1に記載のアポトーシス調整剤。

【請求項4】 有効成分が、請求項3に記載のピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン誘導体中、 R^3 、 R^4 及び R^6 がそれぞれ水素原子で、nが0で、 R^1 がn-ブチル基で且つ R^2 が低級アルコキシ基の2～3個を有するフェニル基又はハロゲン置換低級アルキル基の1個を有するフェニル基であるか或は R^1 がフェニル基で且つ R^2 が低級アルコキシ基の3個を有するフェニル基である化合物から選ばれるものである請求項1に記載のアポトーシス調整剤。

【請求項5】 有効成分が、請求項4に記載のピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン誘導体中、 R^2 が2, 4-ジメトキシフェニル基、3, 4, 5-トリメトキシフェニル基又は2-トリフルオロメチルフェニル基である化合物から選ばれるものである請求項1に記載のアポトーシス調整剤。

【請求項6】 有効成分が、5-n-ブチル-7-(3, 4, 5-トリメトキシベンゾイルアミノ)ピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン及び5-n-ブチル-7-(2-トリフルオロメチルベンゾイルアミノ)ピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジンから選ばれるものである請求項1に記載のアポトーシス調整剤。

【請求項7】 有効成分が、5-n-ブチル-7-(3, 4, 5-トリメトキシベンゾイルアミノ)ピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジンである請求項1に記載のアポトーシス調整剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、アポトーシス調整剤に関する。

【0002】

【従来の技術】 従来より、細胞死は2つのタイプのメカニズムにより起こるとされている。その一つは壊死と呼ばれてきた古典的細胞死である。これは形態学的には、

ミトコンドリアの著しい膨化、細胞質の膨化、核の変性とそれに続く細胞の崩壊及び自己融解により特徴付けられ、受動的及び偶発的に生じる。組織壊死は、細胞に対する物理的外傷や化学的毒物等により一般に認められる。

【0003】もう一つのタイプはアポトーシス（プログラムされた細胞死）と呼ばれる（Kerr, J.F.R. and Wyllie, A.H., *Br. J. Cancer*, 26, 239(1972)）。これは生理学上の種々の条件下に起こるとされている。その形態学的特徴としては、周囲の細胞との接触の欠乏、細胞質の濃縮化、エンドヌクレアーゼの活性に関連したクロマチンの凝縮及び核凝縮、核の分節化等を挙げることができ、更に細胞表面の微絨毛の消失、細胞表面の平滑化（細胞表面の水疱形成：membrane blebbing）等も観察され、またエンドヌクレアーゼ活性により、DNAのヌクレオソーム単位が180～200塩基長のDNAに断片化する現象も観察され、アポティック体の細胞の最終断片は隣接する細胞により貪食される機構として論じられている（Duvall, E. and Wyllie, A.H., *Immunology Today*, 7(4), 115-119(1986) : *Science*, 245, 301-305(1989)）。上記ウィリーはまたグルコルチコイドにより誘発される胸腺細胞のアポトーシスが、細胞内のエンドヌクレアーゼの活性化を伴うことを報告している（Wyllie, A.H., *Nature*, 284, 555-556(1986)）。エンドヌクレアーゼ活性によりアポトーシスを受ける細胞のDNAは、オリゴヌクレオチドレベルまで断片化され、これはアガロースゲル電気泳動を行なうことにより容易に確認できる。

【0004】上記アポトーシスとは、発生や分化や組織のターンオーバーの過程でみられる、予めプログラムされた細胞死であると考えられる（Wyllie, A.H., et al., *Int. Rev. Cytol.*, 68, 251-306(1980)）。

【0005】また、胸腺細胞ではカルシウムイオノファでカルシウム濃度を上昇させたり、cAMP濃度を上昇させたりすると、上記アポトーシスに特徴的なDNAの断片化が促進される（Wyllie, A.H., et al., *J. Pathol.*, 142, 67-77(1984)）ことから、アポトーシスのメカニズムに、カルシウムイオンやcAMPの関与が推測されている。更にレチノイン酸やカルシウムイオノファにより分化誘導されるHL-60細胞のアポトーシスが、上記の例として報告されている（Martin, S.J., et al., *J. Immunol.*, 145, 1859-1867(1990) : Martin, S.J., et al., *Clin. Exp. Immunol.*, 79, 448-453(1990)）。

【0006】上記アポトーシスは、胚発生過程や正常の細胞回転の盛んな細胞（例えば肝、副腎皮質、前立腺等）にみられる生理的細胞死から、グルコルチコイド処理、サイトトキシックT細胞による細胞障害、ホルモン依存性組織の萎縮、放射線照射、NK細胞、キラー細胞、腫瘍壊死因子（TNF）、リンホトキシン（LT）等のサイトカイン類等によっても誘導されると報告

されている（Wyllie, A.H., et al., *Int. Rev. Cytol.*, 68, 251(1980) : Duvall, E. and Wyllie, A.H., *Immunology Today*, 7, 115-119(1986) : Sellins, K.S., et al., *J. Immunol.*, 139, 3199(1987) : Yamada, T., et al., *Int. J. Radiat. Biol.*, 53, 65(1988) : Wyllie, A.H., *Nature*, 284, 555(1980) : Schmid, D.S., et al., *Proc. Natl. Acad. Sci., USA*, 83, 1881-1885(1986) : John, C., et al., *J. Immunol.*, 129 (4), 1782-1787(1982) : Howell, D.M., et al., *J. Immunol.*, 140, 689-692(1988) : Gillian, B., et al., *Eur. J. Immunol.*, 17, 689-693(1987)）。その他に、ある種の抗体、例えば抗CD3抗体、抗APO-I抗体、抗Fas抗体等（Trauth, B.C., et al., *Science*, 245, 301-305(1989) : Smith, C.A., et al., *Nature*, 337, 181-184(1989) : Tadakuma, T., et al., *Eur. J. Immunol.*, 20, 779(1990)）でもアポトーシスが誘導され、悪性腫瘍での自然退縮（中村保夫他、*臨床皮膚科*, 35(4), 289-295(1981)）の所見においてもアポトーシスが確認されている。

【0007】一方、上記アポトーシスを抑制するものとしては、RNA合成阻害剤であるアクチノマイシンD（Actinomycin D）、蛋白合成阻害剤であるサイクロヘキシミド（Cycloheximide）、カルシウムイオン（Ca²⁺）キレート剤等が報告されており、その他に免疫抑制剤であるサイクロスポリンA、造血系サイトカイン（IL-3、GM-CSF、G-CSF等）、IL-2、bcl-2遺伝子産物等もアポトーシスを抑制すると報告されている（Cohen, J.J., *J. Immunol.*, 132, 38(1984) : Wyllie, A.H., et al., *J. Pathol.*, 142, 67(1984) : Shi, Y., et al., *Nature*, 339, 625(1989) : Williams, G.T., et al., *Nature*, 343, 76(1990) : Niello, M.A., *J. Immunol.*, 143, 4166(1989) : Vaux, D.L., et al., *Nature*, 335, 440(1988)）。但し、上記サイクロヘキシミドは急性白血病細胞に、アクチノマイシンDは小腸陰窩細胞に、両者がHL-60細胞にそれぞれアポトーシスを誘導する報告がある（Martin, S.J., et al., *J. Immunol.*, 145, 1859-1867(1990)）。逆にサイクロヘキシミドは、X線照射前に存在し、X線照射により増加したリンパ球系腫瘍細胞のアポトーシスを抑制し、アクチノマイシンDが上記アポトーシスを増加させる旨の報告もあり、アポトーシスの抑制又は促進には、細胞の種類や条件、その他の機序の関与も示唆されている（五十嵐忠彦ら、*日本血液学会誌*, 51(2), 144(1988)）。

【0008】いずれにせよ、細胞の分化、増殖、成熟がアポトーシスと密接な関係にあり、之等細胞の分化、増殖等に関与する作用を有する物質がアポトーシスにも関係すると考えられている。

【0009】また最近、アポトーシスに関連する治療法として、抗APO-I抗体による癌の治療も試みられている。骨髓異形成症候群（MDS）の内で、汎血球減少が主体である不応性貧血（RA）及び鉄芽球性貧血（R

ARS)では、造血細胞の分化誘導剤としてのレチノイ酸や活性型ビタミンD₃と、血小板産生細胞の過剰アポトーシスを抑制するアポトーシス調節剤としてのGM-CSFやIL-3の併用が望ましく、また同MDSの内、芽球の増殖が優勢なRAEBや該RAEBの移行期(RAEB-t)では、上記レチノイン酸や活性型ビタミンD₃が、造血細胞の芽球への分化を誘導する分化誘導剤として、またエトポシド(etoposide)やアクリルビン(aclarubicin)が芽球の増殖を抑制(アポトーシス促進)するアポトーシス調節剤として、それぞれ働くこととされている(Shibuya, T., J. Clinical and Experimental Medicine, 160 (5), 319-323(1992))。

【0010】また、ムラカミらは抗赤血球自己抗体を発現しているトランスジェニックマウスの約半数が自己のトレランスの消失により自己免疫疾患を発症するとし、正常マウスのような自己抗原と自己抗体産生細胞の反応によるアポトーシス誘導による自己抗体産生細胞の除去能の欠如によると報告している(Murakami, M., et al., Nature, 357, 77-80(1992))。

【0011】ワタナベ・フクナガらはMRL^{lpr}/l^{pr}マウスにおいては、アポトーシスに関与するFas分子に異常があり、胸腺における自己反応性T細胞のネガティブセレクション(アポトーシス)機構がうまく作動せず、その結果自己免疫疾患が発症すると示唆している(Watanabe-Fukunaga, R., et al., Nature, 356, 314-317(1992))。

【0012】モンタニエらは、HIV-感染患者からのTリンパ球抽出物中には、DNAのアポプテックなバンドが観察され、この現象は無症候群のHIV感染患者の90%、AIDSとARC患者の100%に観察され、アポトーシスの誘導がHIV感染患者においても亢進していると報告している(Montagnier, L., et al., Sixieme Colloque des Cent Gardes, 9-17(1991))。

【0013】ニワトリ発生期の細胞死において、ニワトリ胚にNGF(nerve growth factor: 神経細胞の神経節で細胞の肥大と神経繊維の伸長を促進する蛋白質)を前投与すると、この発生過程の神経細胞死は完全に抑制され(Hamburger, V., et al., J. Neurosci., 1, 60(1981))、逆にNGFに対する抗体を投与すると、幼若な交感神経細胞の約90%が失われてしまうと報告されている(Levi-Montalcini, R. and Booker, B., Proc. Natl. Acad. Sci., USA, 46, 384(1960))。

【0014】クラークは自然に起こる神経細胞死を3つのタイプに区別し、その中のタイプIの形態学的特徴がアポトーシスと一致し、更に成長因子除去による細胞死ではタイプIの細胞死が起こり、DNAの断片化も起こることから、これをアポトーシスと考えている(Clark, P. G. H., Anat. Embryol., 181, 195(1990); J. Neurosci., 1, 60(1981); Proc. Natl. Acad. Sci., USA, 46, 384(1960); Rawson, C. L., et al., J. Cell Biol., 113, 671(1991))。

91))。

【0015】エドワーズらはNGFにより交感神経細胞のアポトーシスを抑制できると報告しており、アポトーシスがNGFにより抑制できると考えられる(Edwards, S. N., et al., J. Neurochemistry, 57(6), 2140-2143(1991))。

【0016】フィッシャーらの報告によれば、老化して学習障害を持ったラットにNGFを投与すると、アルツハイマー病で障害を受けることが知られている前脳基底野コリン作動性神経細胞に該NGFが作用して、学習障害の回復がみられる(Fischer, W., et al., Nature, 329, 65(1987); Barde, Y.-A., Neuron, 2, 1525(1989); Hatatana, H., Develop Brain Res., 30, 47(1986); Hatatana, H., et al., Develop Brain Res., 39, 85(1988))。畠中らは、上記NGFが分化、成熟、生存維持、老化の防止に有効で、神経細胞の障害に対する保護回復作用、脳の老化に伴う神経疾患、特にアルツハイマー病での神経細胞死の防止作用を示す可能性を示唆している(畠中寛, 代謝, 28, 891-899(1991))。

【0017】アルツハイマー病の発症機構との因果関係を考える上で重要なβ-アミロイド蛋白質、神経伝達物質の一つであるグルタミン酸や、パーキンソン病モデルとして知られる1-メチル-4-フェニルピリジニウムイオン(MPP⁺)によるニューロン死、或いはプリオン蛋白質による神経疾患等は、アポトーシスが関与していることが示唆されている(榎戸靖, 畠中寛, 癌と化学療法, 21(5), 615-620(1994); Gianluigi Forloni et al., Neuro Report, 4 (5), 523-526(1993))。更に、筋萎縮性側索硬化症(ALS)、パーキンソン病、アルツハイマー病等の神経変性疾患の一次的原因には多因子が関与するが、それら変性疾患の二次的原因は神経発育因子の機能低下によるアポトーシスであるという報告もある(Andrew Eisen and Charles Krieger, Can. J. Neurol. Sci., 20(4), 286-296(1993))。またパーキンソン病の黒質ニューロン変性には、ドーパミンにより誘導されたアポトーシスが関与していることが示唆されるという報告もある(Ilan Ziv et al., Neuroscience Letters, 170, 136-140(1994))。また筋萎縮性側索硬化症(ALS)においても、酸素ストレスとニューロン障害との関係が注目されており、酸素によって誘導されるニューロン死が細胞内に備わる自殺メカニズムを介したアポトーシスと類似の機構によって誘導されることが示唆されている(榎戸靖, 畠中寛, 癌と化学療法, 21(5), 615-620(1994))。

【0018】更に薬剤耐性ウィルス性肝炎の肝障害においては、薬剤又はウィルス感染により、直接的又は免疫的機序を介するアポトーシス亢進が、肝障害に関与していると考えられている(Bursh, W., et al., TIPS, 13, 245-251(1992))。

【0019】一方、肝臓ではミトジェンによって肝細胞

胞が増殖し、過形成状態をもたらすことが知られており、この状態は肝細胞の脱落壊死、即ちアポトーシスにより正常化される (Kerr, J.F. et al., Br. J. Cancer, 26, 239-257 (1972))。該アポトーシスは肝臓において、過形成肝、過形成性結節及び肝癌等で認められており (Columbano, A. et al., Lab. Invest., 52, 670-675 (1985); Columbano, A. et al., Am. J. Pathol., 116, 441-446 (1984))、ケラーらはアポトーシスは炎症や線維増殖を伴わないと述べている (Kerr, J.F. et al., Lancet, 2, 827-828 (1979))。

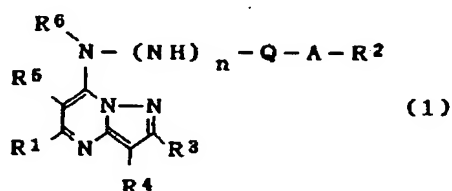
【0020】之等のことから、急性及び慢性肝炎に対してアポトーシスを抑制することができれば、之等肝炎の治療が可能と考えられる。また慢性肝炎が肝硬変、肝癌に移行していく過程では、上記アポトーシスは抑制状態にあり、これがサイトトキシックT細胞による肝細胞の炎症に続く線維化、肝硬変へと進展するものと考えられ、該アポトーシスを促進させることができれば、肝炎の抑制及び肝硬変への進展が防止できると考えられる。

【0021】以上のように、アポトーシスは各種の疾患に関与しており、これを調整 (促進乃至抑制) することのできる薬剤の開発によれば、上記各種疾患の予防及び治療が行ない得ることが予想でき、かかる薬剤の研究、開発が当業界において注目されつつある。

【0022】一方、本発明者らは先に下記一般式 (1) で表わされるピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン誘導体が、強い鎮痛作用を有しており、鎮痛剤として例えば術後疼痛、偏頭痛、痛風、癌性疼痛、慢性疼痛、神経因性疼痛等の痛みの症状緩和に有用であり、しかも、従来の鎮痛剤にありがちな副作用もなく、幻覚や錯乱等をもたらしたり、耽溺性や習慣性を起こしたりする虞もないことを見出した (WO95/35298号) が、かかる鎮痛作用は、上記アポトーシス調整作用とは異質のものであった。

【0023】

【化2】



【0024】

【発明が解決しようとする課題】本発明の目的は、アポトーシス調整剤を提供することにある。

【0025】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、上記目的より引き続き鋭意研究を重ねる過程において、上記本発明者らが先に鎮痛作用を有することを見出したピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン誘導体が、該鎮痛作用とは無関係で、しかもこの作用からは予測できないアポトーシ

ス調整作用 (抑制乃至促進作用) を有していることを新たに見出した。本発明は斯かる知見に基づき完成されたものである。

【0026】即ち、本発明は、上記一般式 (1) で表わされるピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン誘導体及びその塩から選ばれる少なくとも1種を有効成分として含有するアポトーシス調整剤に係る。

【0027】本発明アポトーシス調整剤は、アポトーシス調整能を有しており、この作用に基づいて、前述したように各種の疾患の治療及び予防に有用である。より具体的には、本発明調整剤は、例えば、癌; AIDS、ARC (AIDS関連疾患)、ATL (成人T細胞白血病: Adult T-cell leukemia)、毛様細胞性白血病 (Hairy cell leukemia)、脊髄症 (HAM/TSP)、呼吸器障害 (HAB/HABA)、関節症 (HAAP)、ブドウ膜炎 (HAU) 等のHIV又はHTLV-1関連疾患やC型肝炎等のレトロウイルス関連疾患; SLE (全身性エリテマトーデス) や慢性関節リウマチ (RA) 等の膠原病、潰瘍性大腸炎、シェーグレン症候群、原発性胆汁性肝硬変、突発性血小板減少性紫斑病 (Idiopathic Thrombocytopenic Purpura: ITP)、自己免疫性溶血性貧血、重症筋無力症、橋本病、インスリン依存型 (I型) 糖尿病等の自己免疫疾患; 骨髄異形成症候群 (MDS)、周期性血小板減少症、再生不良性貧血、突発性血小板減少症、汎発性血管内凝固症等の血小板減少を伴う各種疾患; C型、A型、B型、F型等のウイルス性や薬剤性の肝炎及び肝硬変等の肝疾患; アルツハイマー病及びアルツハイマー型老年痴呆症; パーキンソン病; ハンチントン病; プリオン疾患; 心筋炎; ARDS (成人呼吸急迫症候群); 筋萎縮性側索硬化症 (ALS); 感染症; 前立腺肥大症; 子宮筋腫; 気管支喘息; 動脈硬化症; 各種先天性奇形症; 腎炎; 老人性白内障; 慢性疲労症候群 (Chronic Fatigue syndrome: CFS) 及び筋ジストロフィー (Myotonic dystrophy); HIV関連記憶障害等の記憶障害等の各種疾患に好適に適用でき、医薬品分野で有効である。

【0028】

【発明の実施の形態】本発明アポトーシス調整剤において有効成分とするピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン誘導体は、前記一般式 (1) で表わされ、該化合物はいずれも本発明者らが先にその合成に成功したものである (例えばWO95/35298号公報参照)。

【0029】本発明アポトーシス調整剤有効成分として好ましい化合物としては、上記一般式 (1) 中、Qがカルボニル基で、nが0である化合物; Qがカルボニル基で、nが1であり且つR¹が低級アルキル基又はフェニル基、R²が置換基として低級アルコキシ基及びハロゲン置換低級アルキル基から選ばれる基の1~3個を有するフェニル基、R³、R⁴、R⁵及びR⁶がそれぞれ水素原子及びAが単結合を示す化合物; 並びにQがカルボ

ニル基で、 n が0であり且つ R^1 が低級アルキル基、 R^2 がハロゲン原子の1～3個を有することのあるフェニル基、 R^3 、 R^4 、 R^5 及び R^6 がそれぞれ水素原子及び A が単結合を示す化合物から選ばれる。

【0030】之等の中でも、下記(1)～(3)の化合物はより好ましい。(1)一般式(1)中、 R^1 が置換基として低級アルキルチオ基を有することのある低級アルキル基又は置換基としてフェニルチオ基を有することのあるフェニル基で、 R^2 が置換基として低級アルコキシ基、ハロゲン原子及びハロゲン原子置換低級アルキル基から選ばれる基の1～3個を有するフェニル基で、 R^3 が水素原子又はフェニル基で、 R^4 が水素原子、ハロゲン原子又はフェニル基で、 R^5 が水素原子で、 R^6 が水素原子又は置換基としてハロゲン置換低級アルキル基を有するベンゾイル基で、 Q がカルボニル基で、 A が単結合である化合物、(2)一般式(1)中、 R^3 、 R^4 及び R^6 がそれぞれ水素原子で、 n が0であって、 R^1 が n -ブチル基で且つ R^2 が低級アルコキシ基の2～3個を有するフェニル基又はハロゲン置換低級アルキル基の1個を有

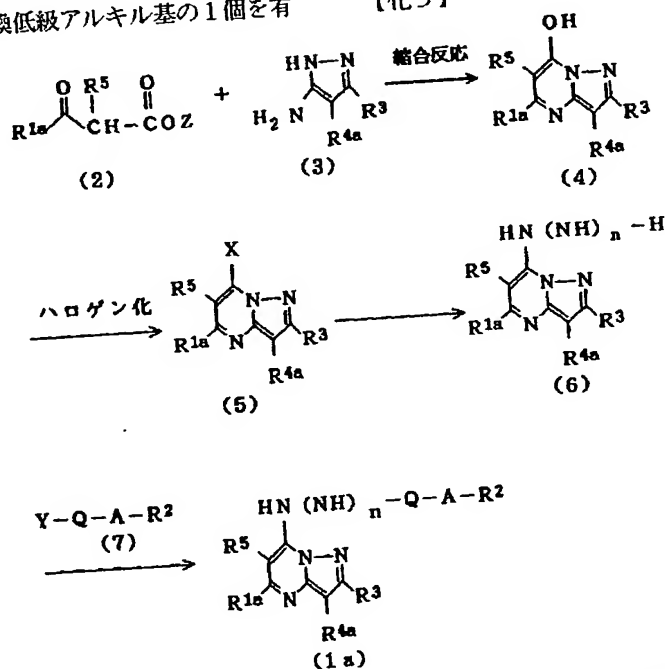
するフェニル基であるか或は R^1 がフェニル基で且つ R^2 が低級アルコキシ基の3個を有するフェニル基である化合物、(3)一般式(1)中、 R^2 が2,4-ジメトキシフェニル基、3,4,5-トリメトキシフェニル基又は2-トリフルオロメチルフェニル基である化合物。

【0031】最も好ましい本発明有効成分化合物としては、5- n -ブチル-7-(3,4,5-トリメトキシベンゾイルアミノ)ピラゾロ〔1,5- a 〕ピリミジン及び5- n -ブチル-7-(2-トリフルオロメチルベンゾイルアミノ)ピラゾロ〔1,5- a 〕ピリミジンから選ばれるもの、特に、5- n -ブチル-7-(3,4,5-トリメトキシベンゾイルアミノ)ピラゾロ〔1,5- a 〕ピリミジンを挙げることができる。

【0032】上記一般式(1)で表わされる化合物は、前記公報に記載の各種方法により製造することができる。その具体例の概略を反応工程式を挙げて説明すれば、次の通りである。

【0033】

【化3】



【0034】〔式中、 R^2 、 R^3 、 R^5 、 n 、 Q 及び A は前記に同じ。 R^{1a} は水素原子、置換基としてチエニル基、低級アルコキシ基又は低級アルキルチオ基を有することのある低級アルキル基、シクロアルキル基、チエニル基、フリル基、低級アルケニル基又は置換基として低級アルキル基、低級アルコキシ基、フェニルチオ基及びハロゲン原子から選ばれる基の1～3個を有することのあるフェニル基を示し、また R^{1a} は R^5 と互いに結合して低級アルキレン基を形成してもよく、 R^{1a} は水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル基、フェニル低級アルキル基又は置換基としてフェニルチオ基を有することのあるフェニル基を、 X 及び Y はそれぞれ

ハロゲン原子を、 Z は低級アルキル基を、それぞれ示す。〕上記反応工程式-1において、化合物(2)と化合物(3)との縮合反応は、適当な不活性溶媒中、室温～溶媒の沸点範囲の温度条件下で実施される。ここで用いられる不活性溶媒としては、酢酸、エタノール、ベンゼン、トルエン、キシレン、テトラヒドロフラン(THF)等を例示できる。化合物(2)と化合物(3)との使用割合は、一般にはほぼ等モル量程度とするのがよく、反応は約2～5時間を要して完了し、かくして所望の化合物(4)を収得できる。

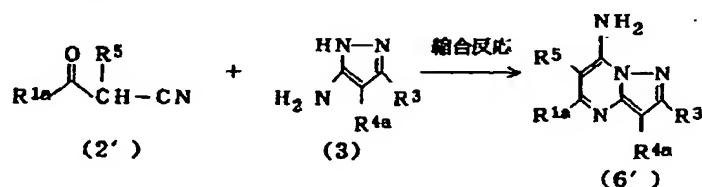
【0035】上記に引続く化合物(4)のハロゲン化反応は、適当な脱酸剤、例えば N,N -ジメチルアニリ

ン、N、N-ジエチルアニリン、トリエチルアミン等の存在下に、適当なハロゲン化剤、例えばオキシ塩化リン、オキシ臭化リン等を用いて実施される。上記ハロゲン化剤は溶媒をも兼ねるので、該反応には特に溶媒を用いる必要はないが、例えばベンゼン、トルエン、キシレン等の他の不活性溶媒を用いることもできる。上記脱酸剤の使用量は、通常化合物(4)に対して1~10倍量程度とするのがよく、反応は室温~150℃程度の温度条件下に約0.5~12時間を要して実施される。

【0036】上記反応により得られるハロゲン化物(5)は、これをアンモニア水又はヒドラジンで処理することにより化合物(6)に変換できる。この処理は、特に溶媒を必要とせず、通常化合物(5)を過剰量のアンモニア水と共に約100~150℃で1~12時間程度加熱するか、又は、化合物(5)を過剰量のヒドラジンと共に約0℃~室温下で5~30時間程度処理することにより実施できる。

【0037】かくして得られる化合物(6)は、次いでこれを酸ハロゲン化物(7)と反応させることにより、化合物(1)に変換できる。この反応は、適当な溶媒中、脱酸剤の存在下に実施できる。ここで溶媒としては例えばベンゼン、トルエン、キシレン、石油エーテル等

(反応工程式-1')



【0041】〔式中、R^{1a}、R³、R^{4a}及びR⁵は前記に同じ。〕

上記において、ニトリル誘導体(2')と化合物(3)との縮合反応は、トルエン、キシレン等の不活性溶媒中、室温~灌流温度の条件下にて2~10時間程度を要

の芳香族乃至脂肪族炭化水素類、ジエチルエーテル、ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン(THF)、1,4-ジオキサン等の鎖状乃至環状エーテル類、アセトン、エチルメチルケトン、アセトフェノン等のケトン類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素等を例示できる。また脱酸剤としては、トリエチルアミン、N、N-ジエチルアニリン、N-メチルモルホリン、ピリジン、4-メチルアミノピリジン等の第3級アミン類を好ましく例示できる。

【0038】上記反応における化合物(6)に対する酸ハロゲン化物(7)及び脱酸剤の使用量は、特に限定的ではないが、通常酸ハロゲン化物は等モル量~過剰モル量程度、脱酸剤は等モル量~少過剰モル量程度とするのがよく、反応は室温~溶媒の還流温度の条件下に約0.5~20時間程度で終了する。

【0039】上記化合物(6)のうち、nが0である化合物(6')は、下記反応工程式-1'に記載の方法によっても製造することができる。

【0040】

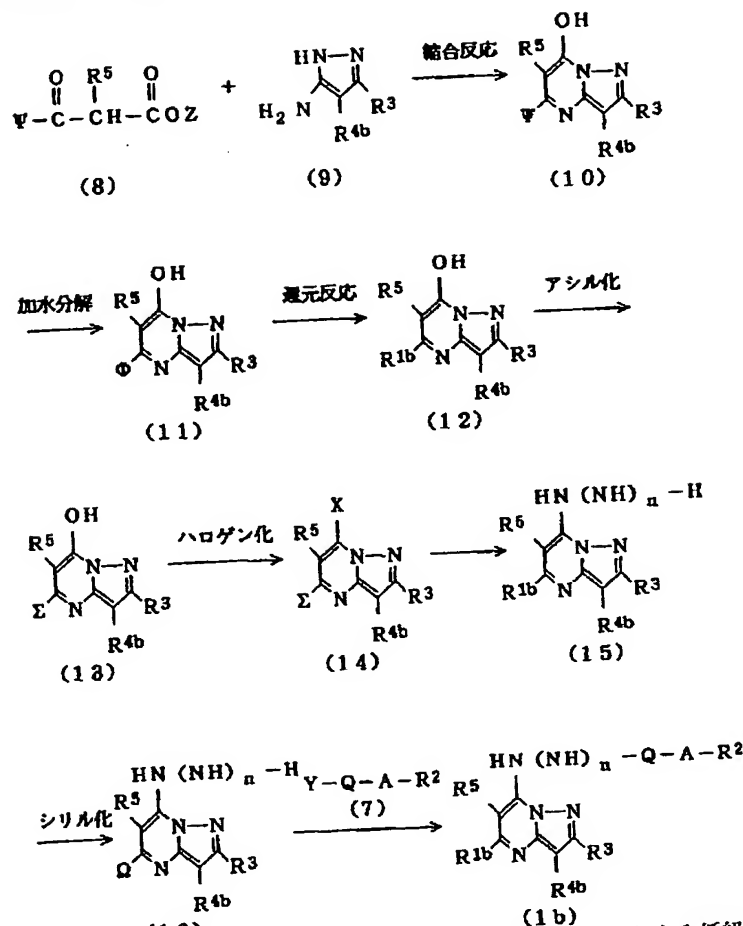
【化4】

して行なわれる。尚、両化合物の使用割合は、ほぼ当モル量程度とするのが一般的である。

【0042】

【化5】

(反応工程式-2)



【0043】〔式中、 R^2 、 R^3 、 R^5 、 X 、 Y 、 A 、 Q 、 Z 及び n は前記に同じ。 Ψ は保護されたオキシ基を有する低級アルキル基を、 Φ はオキシ基を有する低級アルキル基を、 Σ はアシルオキシ基を有する低級アルキル基を、 Ω はトリ低級アルキルシリルオキシ基を有する低級アルキル基を、 R^{1b} はヒドロキシ低級アルキル基を、 R^{4b} は水素原子、低級アルキル基、フェニル低級アルキル基又は置換基としてフェニルチオ基を有することのあるフェニル基を、それぞれ示す。〕

上記反応工程式-2における化合物(8)と化合物(9)との縮合反応は、前記反応工程式-1における化合物(2)と化合物(3)との反応と同様にして実施できる。

【0044】尚、化合物(9)において、 Ψ で定義される保護されたオキシ基を有する低級アルキル基としては、例えばジメチルアセタール、メチルエチルアセタール、ジエチルアセタール、ジプロピルアセタール、ジブチルアセタール、ジペンチルアセタール、ジヘキシルアセタール等のジ低級アルキルアセタールの残基を、保護されたオキシ基として有する低級アルキル基や、エチレンアセタール、トリメチレンアセタール、テトラメチレンアセタール等の環状アセタールの残基を、同保護され

たオキシ基として有する低級アルキル基を例示することができる。

【0045】次に、上記反応工程式-2に従う化合物(10)の加水分解反応は、酢酸、プロピオン酸、p-トルエンスルホン酸等の有機酸を用いて実施できる。上記有機酸の中で、酢酸、プロピオン酸等のカルボン酸は溶媒をも兼ねるので、之等を用いる場合は特に他の溶媒を用いる必要はないが、之等を用いる場合でも、他の有機酸を用いる場合と同様に、例えばベンゼン、トルエン、キシレン等の他の適当な不活性溶媒を用いることができる。反応は室温〜溶媒の還流温度付近にて、10〜80時間程度を要して実施でき、かくして化合物(11)を取得できる。

【0046】尚、上記化合物(11)において、 Φ で定義されるオキシ基を有する低級アルキル基としては、対応する Ψ で定義される「保護されたオキシ基を有する低級アルキル基」の有する保護基を脱離させたもの、例えばホルミル、ホルミルメチル、アセチル、2-ホルミルエチル、2-オキソプロピル、プロピオニル、3-ホルミルエチル、3-オキソブチル、2-オキソブチル、ミルプロピル、4-ホルミルブチル、4-オキソペンチル、3-オキソペンチル、2-オキソペンチル、バレリル、

5-ホルミルベンチル、5-オキソヘキシル、4-オキソヘキシル、3-オキソヘキシル、2-オキソヘキシル、ヘキサノイル基等を例示することができる。

【0047】上記に引続く化合物(11)の還元反応は、不活性溶媒中、適当な還元剤を用いて実施できる。還元剤としては、例えば水素化硼素ナトリウム、水素化硼素カリウム、水素化硼素リチウム、水素化シアノ硼素ナトリウム、水素化トリエチル硼素ナトリウム等の水素化硼素化合物や、水素化アルミニウムリチウム、水素化トリブトキシアルミニウムリチウム等のアルミニウムリチウム水素化物等を例示することができる。また、不活性溶媒としては、還元剤として水素化硼素化合物を用いる場合は、メタノール、エタノール等のアルコール系溶媒や該アルコール系溶媒とジクロロメタン、ジエチルエーテル等との混合溶媒を使用するのが好ましく、還元剤としてアルミニウムリチウム水素化物を用いる場合は、ジエチルエーテル、THF等のエーテル類を用いるのが好ましい。上記還元剤の使用量は、化合物(11)に対して少なくとも等モル量程度とするのがよい。反応は、0℃～室温付近の温度下に約30分～3時間程度を要して行ない得る。

【0048】かくして得られる化合物(12)のアシル化反応は、無溶媒又はピリジン、ルチジン、DMF、DMA等の不活性溶媒中、アシル化剤を用いて実施できる。アシル化剤としては、例えば無水酢酸、無水プロピオン酸、無水酪酸、無水吉草酸、無水ヘキサノ酸、無水ヘプタン酸等の酸無水物を使用できる。之等は通常化合物(12)に対して1～10倍当量で利用できる。反応条件は、化合物(12)の7位のヒドロキシ基がアシル化されないように、0℃～室温付近の温度及び約30分～2時間程度の時間から適宜選択するのが好ましい。

【0049】上記で得られる化合物(13)のハロゲン

化反応は、反応工程式-1における化合物(4)のハロゲン化反応と同様にして実施することができる。

【0050】また、得られる化合物(14)の化合物(15)への変換反応も、反応工程式-1における化合物(5)の化合物(6)への変換反応と同様の条件下に実施できる。尚、上記反応により、化合物(14)においてΣで定義されるアシルオキシ基を有する低級アルキル基は、加水分解されてヒドロキシ低級アルキル基に変換される。

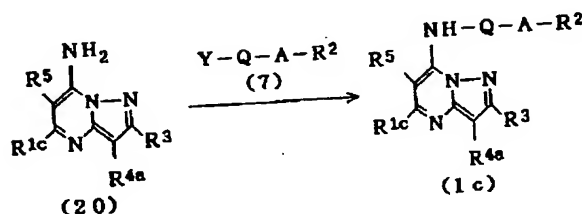
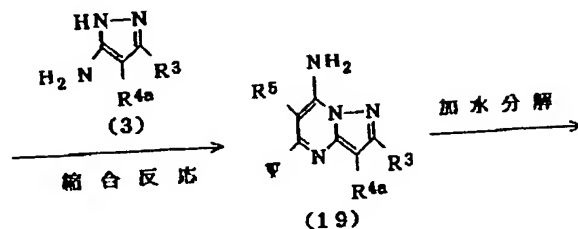
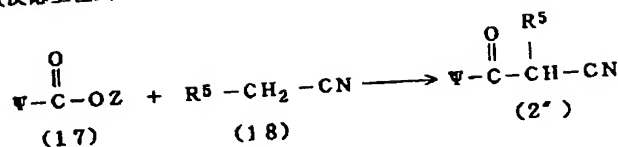
【0051】上記で得られる化合物(15)のシリル化反応は、例えばTHF、ジクロロメタン等の適当な不活性溶媒中、脱酸剤の存在下に、ハロゲン化トリアルキルシランを用いて実施できる。脱酸剤としては、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、トリエチルアミン、N、N-ジメチルアミノピリジン等を例示できる。またハロゲン化トリアルキルシランとしては、例えば塩化トリメチルシラン、塩化トリエチルシラン、塩化トリプロピルシラン、塩化トリブチルシラン、塩化ブチルジエチルシラン等を例示できる。之等は一般に化合物(15)に対して約等モル量～過剰モル量用いることができ、反応は室温付近の温度条件下に5～30時間程度で完結する。

【0052】最後に、上記で得られる化合物(16)を酸ハロゲン化物(7)と反応させることにより、所望の化合物(1b)を取得できる。該反応も、反応工程式-1における酸ハロゲン化物(7)を用いた反応と同様に行ない得る。尚、化合物(16)の5位の置換基Ωは、この反応中及びその後の加水分解処理により、対応するR^{1b}基(ヒドロキシ低級アルキル基)に容易に変換できる。

【0053】

【化6】

〔反応工程式-3〕



【0054】〔式中、 R^2 、 R^3 、 R^{4a} 、 R^5 、 X 、 Y 、 Z 、 Q 、 A 、 n 及び Ψ は前記に同じ。 R^{1c} はオキシ基を有する低級アルキル基を示す。〕

上記反応工程式-3において、化合物(17)とニトリル誘導体(18)との反応は、DMF、DMA、ジメチルスルホキシド(DMSO)等の不活性溶媒中、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の塩基の存在下を実施できる。上記ニトリル誘導体(18)及び塩基の使用量は、通常それぞれ化合物(17)に対して1～過剰当量とされ、反応は 0°C ～室温付近の温度条件下に2～10時間を要して行なわれる。

【0055】次に、化合物(2'')と化合物(3)との縮合反応は、反応工程式-1'における反応と同様にして実施できる。

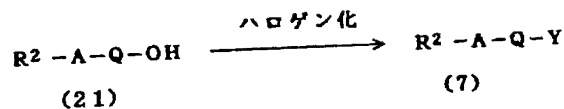
【0056】また、化合物(19)の加水分解反応は、反応工程式-2における加水分解反応と同様にして実施できる。

【0057】更に、化合物(20)と化合物(7)との反応は、反応工程式-1における反応と同様にして実施できる。

【0058】

【化7】

〔反応工程式-4〕



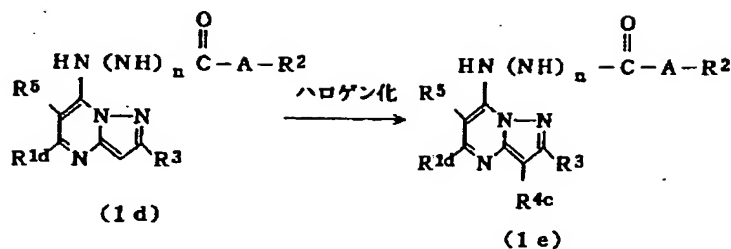
【0059】〔式中、 R^2 、 A 、 Q 及び Y は前記に同じ。〕

上記反応工程式-4に示すように、前記反応工程式-1、-2及び-3において用いられる酸ハロゲン化物(7)は、化合物(21)をハロゲン化することにより得ることができる。該ハロゲン化反応は、通常よく行なわれている方法に従うことができ、その例としては、例えば化合物(21)を無溶媒又はクロロホルム、ジエチルエーテル等の不活性溶媒中で、塩化チオニル、臭化チオニル等のハロゲン化剤と反応させる方法を例示できる。この方法において、ハロゲン化剤は過剰量用いられるのが一般的であり、反応は通常室温～ 150°C 程度の温度下に約0.5～5時間を要して行ない得る。

【0060】

【化8】

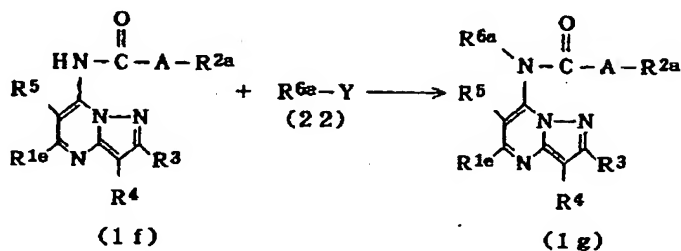
【反応工程式-5】



【0061】〔式中、 R^2 、 R^3 、 R^5 、 A 及び n は前記に同じ。 R^{1d} は、水素原子、置換基として低級アルコキシ基又は低級アルキルチオ基を有することのある低級アルキル基、シクロアルキル基、チエニル基、フリル基又は置換基として低級アルキル基、低級アルコキシ基、フェニルチオ基及びハロゲン原子から選ばれる基の1～3個を有することのあるフェニル基を示し、また R^{1d} と R^5 とは互いに結合して低級アルキレン基を形成してもよく、 R^{4c} はハロゲン原子を示す。〕

反応工程式-5に示す化合物(1d)のハロゲン化反応

【反応工程式-6】



【0063】〔式中、 R^3 、 R^4 、 R^5 及び Y は前記に同じ。 R^{1f} は、水素原子、置換基としてチエニル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基又はオキソ基を有することのある低級アルキル基、シクロアルキル基、チエニル基、フリル基、低級アルケニル基又は置換基として低級アルキル基、低級アルコキシ基、フェニルチオ基及びハロゲン原子から選ばれる基の1～3個を有することのあるフェニル基を示し、また R^{1f} と R^5 とは互いに結合して低級アルキレン基を形成してもよく、 R^{2a} はナフチル基、シクロアルキル基、フリル基、チエニル基、ハロゲン原子で置換されることのあるピリジル基、ハロゲン原子で置換されることのあるフェノキシ基又は置換基として低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基、ハロゲン置換低級アルキル基、ハロゲン置換低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、フェニル低級アルコキシ基、シアノ基、低級アルカノイルオキシ基、フェニル基及びジ低級アルコキシホスホリル低級アルキル基から選ばれる基の1～3個を有することのあるフェニル基を、 R^{6a} はフェニル低級アルキル基又は置換基として低級アルコキシ基、ハロゲン置換

は、ベンゼン、四塩化炭素、クロロホルム等の不活性溶媒中、 N -ブromosuccinimide (NBS)、 N -chlorosuccinimide (NCS)等のハロゲン化剤を用いて実施できる。ハロゲン化剤の使用量は、化合物(1d)に対して1当量～少過剰量とするのが一般的であり、反応は室温～溶媒の還流温度程度の温度条件下に、約0.5～5時間を要して行ない得る。

【0062】

【化9】

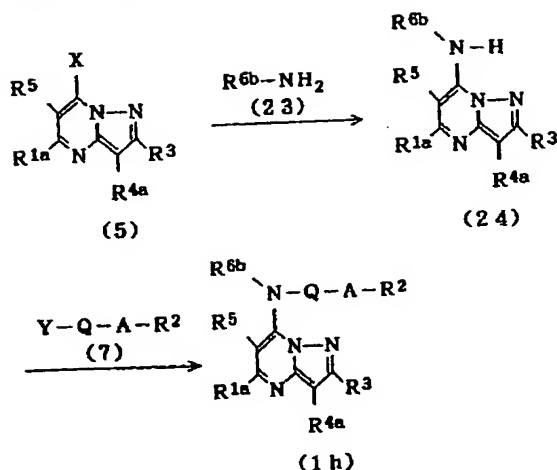
低級アルキル基及びハロゲン原子から選ばれる基の1～3個を有するベンゾイル基を示す。〕

反応工程式-6において、化合物(1g)は、化合物(1f)を不活性溶媒中、塩基の存在下に化合物(22)と反応させることにより得ることができる。ここで、 R^{6a} がフェニル低級アルキル基の場合は、上記不活性溶媒としては、DMF、DMA、DMSO等を、また塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等を例示できる。一方、 R^{6a} が置換基として低級アルコキシ基、ハロゲン置換低級アルキル基及びハロゲン原子から選ばれる基の1～3個を有するベンゾイル基の場合は、上記不活性溶媒としては、クロロホルム、ジクロロメタン等を、塩基としては、トリエチルアミン、 N,N -ジメチルアニリン等をそれぞれ例示できる。化合物(22)の使用量は、1～少過剰当量とするのが一般的で、また塩基の使用量は、1～過剰当量とするのが好ましい。反応は0℃～室温程度の温度条件下に、3～30時間を要して行なわれる。

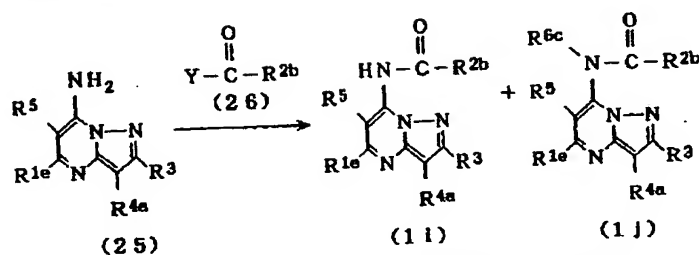
【0064】

【化10】

【反応工程式-7】



【反応工程式-8】



【0068】〔式中、R^{1e}、R³、R^{4a}、R⁵及びYは前記に同じ。R^{2b}は置換基として低級アルコキシ基、ハロゲン原子及びハロゲン置換低級アルキル基から選ばれる基の1～3個を有するフェニル基を、R^{6c}は置換基として低級アルコキシ基、ハロゲン置換低級アルキル基及びハロゲン原子から選ばれる基の1～3個を有するベンゾイル基を示す。〕

反応工程式-8において、化合物(25)と化合物(26)との反応は、反応工程式-1に示した化合物(6)と化合物(7)との反応と同様にして実施できる。この際、主生成物(1i)と共に、副生成物(1j)が得られる。

【0069】上記の如くして得られる本発明有効成分化合物は、医薬的に許容される酸付加塩とすることができ、之等の塩もまた本発明において有効成分として利用することができる。上記酸付加塩を形成させ得る酸としては、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸等の無機酸、シュウ酸、フマル酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸等の有機酸を例示でき、この酸付加塩の形成反応は常法に従うことができる。

【0070】上記それぞれの工程により得られる目的化合物は、通常、分離、精製手段により容易に単離することができる。該単離手段としては、一般に慣用される各種の手段のいずれをも採用することができ、その例としては、例えば、吸着クロマトグラフィー、プレパラティ

【0065】〔式中、R^{1a}、R²、R³、R^{4a}、R⁵、X、Y、Q及びAは前記に同じ。R^{6b}は低級アルキル基又はフェニル低級アルキル基を示す。〕

反応工程式-7における化合物(5)と化合物(23)との反応は、メタノール、エタノール等の不活性溶媒中、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の脱酸剤の存在下に、還流温度程度の温度条件で1～5時間程度を要して実施される。

【0066】得られる化合物(24)と化合物(7)との反応は、反応工程式-1に示した対応する反応と同様にして行なうことができ、かくして化合物(1h)を取得できる。

【0067】

【化11】

ブ薄層クロマトグラフィー、再結晶、溶媒抽出等を例示できる。

【0071】尚、前記一般式(1)で表わされる化合物中、Aがアルケニレン基である化合物及びR¹が低級アルケニル基である化合物の一部は、シス、トランス異性体構造をとることができ、本発明有効成分化合物には当然に之等の両者が包含される。

【0072】また、一般式(1)で表わされる化合物中の一部の化合物は、炭素原子を不斉中心とした光学異性体が存在し、本発明ではかかる光学活性体及びラセミ体の両者共有効成分化合物として利用することができる。

【0073】上記有効成分化合物は、通常適当な無毒性製剤担体を用いて一般的な医薬製剤組成物の形態とされる。

【0074】本発明医薬製剤に利用される上記製剤担体としては、製剤の使用形態に応じて、通常使用される充填剤、増量剤、結合剤、付湿剤、崩壊剤、表面活性剤、滑沢剤等の希釈剤あるいは賦形剤を例示でき、これらは得られる製剤の投与単位形態に応じて適宜選択使用される。

【0075】上記医薬製剤の投与単位形態としては、各種の形態が治療目的に応じて選択でき、その代表的なものとしては錠剤、丸剤、散剤、液剤、懸濁剤、乳剤、顆粒剤、カプセル剤、坐剤、注射剤(液剤、懸濁剤等)、軟膏剤等が挙げられる。

【0076】錠剤の形態に成形するに際しては、上記製剤担体として例えば乳糖、白糖、塩化ナトリウム、ブドウ糖、尿素、デンプン、炭酸カルシウム、カオリン、結晶セルロース、ケイ酸、リン酸カリウム等の賦形剤、水、エタノール、プロパノール、単シロップ、ブドウ糖液、デンプン液、ゼラチン溶液、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン等の結合剤、カルボキシメチルセルロースナトリウム、カルボキシメチルセルロースカルシウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、乾燥デンプン、アルギン酸ナトリウム、カンテン末、ラミナラン末、炭酸水素ナトリウム、炭酸カルシウム等の崩壊剤、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸モノグリセリド等の界面活性剤、白糖、ステアリン、カカオバター、水素添加油等の崩壊抑制剤、第4級アンモニウム塩基、ラウリル硫酸ナトリウム等の吸収促進剤、グリセリン、デンプン等の保湿剤、デンプン、乳糖、カオリン、ベントナイト、コロイド状ケイ酸等の吸着剤、精製タルク、ステアリン酸塩、ホウ酸末、ポリエチレングリコール等の滑沢剤等を使用できる。更に錠剤は必要に応じて通常の剤皮を施した錠剤、例えば糖衣錠、ゼラチン被包錠、腸溶被錠、フィルムコーティング錠あるいは二重錠、多層錠とすることができる。

【0077】丸剤の形態に成形するに際しては、製剤担体として例えばブドウ糖、乳糖、デンプン、カカオ脂、硬化植物油、カオリン、タルク等の賦形剤、アラビアゴム末、トラガント末、ゼラチン、エタノール等の結合剤、ラミナラン、カンテン等の崩壊剤等を使用できる。

【0078】坐剤の形態に成形するに際しては、製剤担体として例えばポリエチレングリコール、カカオ脂、高級アルコール、高級アルコールのエステル類、ゼラチン、半合成グリセライド等を使用できる。

【0079】カプセル剤は、常法に従い通常本発明の有効成分化合物を上記で例示した各種の製剤担体と混合して硬質ゼラチンカプセル、軟質カプセル等に充填して調整される。

【0080】液剤、乳剤、懸濁剤等の注射剤として調整される場合、之等は殺菌され且つ血液と等張であるのが好ましく、之等の形態に成形するに際しては、希釈剤として例えば水、エチルアルコール、マクロゴール、プロピレングリコール、エトキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類等を使用できる。尚、この場合等張性の溶液を調整するに充分な量の食塩、ブドウ糖あるいはグリセリンを本発明薬剤中に含有させてもよく、また通常の溶解補助剤、緩衝剤、無痛化剤等を添加してもよい。

【0081】更に、本発明薬剤中には、必要に応じて着色剤、保存剤、香料、風味剤、甘味剤等や他の医薬品を

含有させることもできる。

【0082】ペースト、クリーム、ゲル等の軟膏剤の形態に成形するに際しては、希釈剤として例えば白色ワセリン、パラフィン、グリセリン、セルロース誘導体、ポリエチレングリコール、シリコン、ベントナイト等を使用できる。

【0083】本発明薬剤中に含有されるべき一般式(1)で表わされる有効成分化合物の量は、特に限定されず広範囲より適宜選択されるが、通常医薬製剤中に約1～70重量%程度含有されるものとするのがよい。

【0084】上記医薬製剤の投与方法は特に制限がなく、各種製剤形態、患者の年齢、性別その他の条件、疾患の程度等に応じて決定される。例えば錠剤、丸剤、液剤、懸濁剤、乳剤、顆粒剤及びカプセル剤は経口投与され、注射剤は単独で又はブドウ糖、アミノ酸等の通常の補液と混合して静脈内投与され、更に必要に応じ単独で筋肉内、皮内、皮下もしくは腹腔内投与され、坐剤は直腸内投与される。

【0085】上記医薬製剤の投与量は、その用法、患者の年齢、性別その他の条件、疾患の程度等により適宜選択されるが、通常有効成分である本発明化合物の量が1日当たり体重1kg当たり約0.1～50mg程度とするのがよく、該製剤は1日に1～4回に分けて投与することができる。

【0086】本発明アポトーシス調整剤は、その有するアポトーシス調整能の中に或いはこれに加えて、細胞の分化誘導作用、癌細胞の増殖抑制作用、制癌作用、抗レトロウイルス作用、記憶障害改善作用、サイトカイン産生抑制作用等を有しており、例えば制癌剤、癌転移抑制剤、HIV関連記憶障害等の記憶障害改善剤、アルツハイマー病の治療及び予防剤、抗レトロウイルス剤、サイトカイン産生抑制剤等として、殊に好適に使用することができる。

【0087】本発明アポトーシス調整剤は、例えばこれを制癌剤として用いる場合、その投与により、癌細胞を分化させた後又は分化させることなく直接に、アポトーシスの誘導を促進又は抑制でき、かくして制癌作用を発揮する。またこの場合、本発明アポトーシス調整剤は、その製剤形態及び投与経路にかかわらず、例えばこれを癌の化学療法剤として知られている他の各種の制癌剤や放射線療法と併用することができる。かくして、本発明の有効成分化合物は優れた制癌効果を奏し得るため、併用する他の制癌剤の効果を一層助長し、相乗効果を発揮させることができる。従って、併用する制癌剤を通常用いられる量よりかなり少量とする場合でも、充分な癌治療効果が得られ、これにより併用制癌剤の副作用の軽減化をはかることができる。かかる化学療法剤としては、例えば5-フルオロウラシル(5-FU、協和発酵工業株式会社製)、マイトマイシン(Mitomycin-C、同上社製)、フトラフル(FT-207、大鵬薬品工業株式

会社製)、エンドキサン(Endoxan、塩野義製薬株式会社製)、トヨマイシン(Toyomicin、武田薬品工業株式会社製)等を例示できる。

【0088】本発明アボトーシス調整剤は、ハンチントン病、パーキンソン病、ALSの治療及び予防剤としても有用である。本発明の調整剤は、アボトーシスの抑制により、上記治療及び予防効果を発揮する。

【0089】本発明アボトーシス調整剤は、アルツハイマー病の治療及び予防剤としても有用である。この場合、例えば古典的なアルツハイマー病やアルツハイマー型老年痴呆症患者において、本発明アボトーシス調整剤はアボトーシスの抑制によりNGF様作用を示し、かくして上記治療及び予防効果を発揮する。またこの場合、本発明アボトーシス調整剤は従来公知の脳循環改善剤や脳代謝改善剤等のアルツハイマー病治療剤と併用することができ、之等の効果を助長し、之等による副作用を軽減できる場合がある。

【0090】また本発明アボトーシス調整剤は、抗レトロウイルス作用を有しており、前述した各種のHIV又はHTLV-1関連疾患やC型肝炎等のレトロウイルス関連疾患に有用な抗レトロウイルス剤として好適に利用できる。

【0091】更に本発明アボトーシス調整剤は、アボトーシスを制御することにより、HIV関連記憶障害等の記憶障害の治療及び予防剤として利用することができる。

【0092】また、本発明アボトーシス調整剤は、サイ

化合物1	600g
乳糖(日本薬局方品)	67g
コーンスターチ(日本薬局方品)	33g
カルボキシメチルセルロースカルシウム(日本薬局方品)	25g
メチルセルロース(日本薬局方品)	12g
ステアリン酸マグネシウム(日本薬局方品)	3g

即ち、上記処方に従い、化合物1、乳糖、コーンスターチ及びカルボキシメチルセルロースカルシウムを充分混合し、メチルセルロース水溶液を用いて混合物を顆粒化し、24メッシュの篩を通し、これをステアリン酸マグネシウムと混合して、錠剤にプレスして、目的の錠剤を得た。

化合物1	400g
結晶セルロース(日本薬局方品)	60g
コーンスターチ(日本薬局方品)	34g
タルク(日本薬局方品)	4g
ステアリン酸マグネシウム(日本薬局方品)	2g

即ち、上記処方に従い、各成分を細かく粉末にし、均一な混合物となるように混和した後、所望の寸法を有する経口投与用ゼラチンカプセルに充填して、目的のカプセ

化合物1
ブドウ糖
注射用蒸留水

トカインの産生抑制作用を有し、サイトカインの異常産生を伴う各種疾患、殊に細菌や寄生虫の感染症(医学的あゆみ、159(8)、467-470、471-474、1991参照)、RA[Arthritic Rheum., 31, 1041, 1988; 同34, 1125, 1991; J.Immunol., 145, 4154, 1990; 同22, 1907, 1992; Bri.J.Rheum., 31, 293, 1992; Eur.J.Immunol., 18, 1797, 1989等参照]、ARDS[Nature, 324, 73, 1986]、ウィルス性肝炎の劇症化[Lancet, ii, 72, 1986]、CSF[日本臨床, 50(11), 51-55, 1992; J. Infectious Diseases, 165, 994-1000, 1992等参照]、高γ-グロブリン血症、急性期蛋白質の増加を伴う心房内粘液腫やキャストルマン(Castleman)症候群[Blood, 74, 1360, 1989; Eur. J. Immunol., 18, 1797, 1989]、メサンギウム増殖性腎炎(PGN)[治療学, 24(1), 49, 1990]及び前述した各種の自己免疫疾患やHIV又はHTLV-1関連疾患に、サイトカイン産生抑制剤として、好適に利用される。

【0093】

【実施例】以下、本発明を更に詳しく説明するため、製剤例及び薬理試験例を掲げる。

【0094】

【製剤例1】錠剤の調製

有効成分として5-n-ブチル-7-(3, 4, 5-トリメトキシベンゾイルアミノ)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン(以下「化合物1」という)を用いて、1錠当たりその300mgを含有する錠剤(2000錠)を、次の処方により調製した。

600g
67g
33g
25g
12g
3g

【0095】

【製剤例2】カプセル剤の調製

有効成分として化合物1を用いて、1カプセル当たりその200mgを含有する硬質ゼラチンカプセル(2000錠)を、次の処方により調製した。

400g
60g
34g
4g
2g

ル剤を得た。

【0096】

【製剤例3】注射剤の調製

200mg
250mg
適量

全 量

5 m l

注射用蒸留水に化合物1及びブドウ糖を溶解させた後、5 m lのアンブルに注入し、窒素置換後121℃で15分間加圧滅菌を行なって上記組成物の注射剤を得る。

化合物1

アビセル (商標名、旭化成 (株) 製)

コンスターチ

ステアリン酸マグネシウム

TC-5 (商品名、信越化学工業 (株) 製、ヒドロキシプロピルメチルセルロース)

ポリエチレングリコール-6000

ヒマシ油

メタノール

100 g

40 g

30 g

2 g

10 g

3 g

40 g

40 g

化合物1、アビセル、コンスターチ及びステアリン酸マグネシウムを取り混合研磨後、糖衣R10mmのキネで打錠する。得られた錠剤をTC-5、ポリエチレングリコール-6000、ヒマシ油及びメタノールからなるフィルムコーティング剤で被覆を行ない、上記組成のフィルムコーティング錠を製造する。

【0098】

【薬理試験例1】神経細胞保護作用

(1) 試験方法

19日齢のラット胎仔より大脳皮質を摘出、単離し、イーグルMEM培地で初代培養を行なった。培養の1~7日目は10%ウシ胎仔血清を、8日目以降は10%ウマ血清を培地に添加した。培養6日目から2日間、アラビノシルシトシン10 μ Mを培地に添加することによりグリア細胞などの非神経細胞の増殖を抑制した。培地は週3回交換した。

【0099】培養12日目の培地交換を最後に、以降培地交換を中止した。この12日目以降を「エージング (aging) 処理」といい、この12日目をエージング処理1日目とする。エージング処理については、文献 (Ishitani et al., Journal of Neurochemistry, 66, 928-935 (1996)) が参照される。

【0100】エージング処理4日目及び6日目に供試薬物として化合物1の1.0 μ M (本発明群) 又はNGF (神経成長因子、シグマ社製) の100 ng/ml (比較群) を培地に添加し、5、6、7及び8日目にトリパンブルー排斥法を用いて、細胞の生存率を判定した。供試薬物無添加の対照群1を設けた。また、対照群2として、上記エージング処理を行なうことなく、週3回の培地交換を続ける群を設け、同様にして、生存率を判定し

【0097】

【製剤例4】フィルムコーティング錠の調製

た。

(2) 結果

上記試験の結果 (同一試験を5回繰り返した平均値) を図1~図4 (縦軸: 生存率 (%), 横軸: 各群) に示す。

【0101】図1はエージング処理5日目 (培養16日目) の結果であり、図2はエージング処理6日目、図3は7日目及び図4は8日目の結果である。

【0102】上記試験の結果より、本発明の有効成分化合物は、ラット大脳皮質 (神経細胞) に対してアポトーシス抑制作用を発現することが明らかである。

【0103】このことから、本発明薬剤は、アポトーシスに関与する神経変性疾患、例えばアルツハイマー型痴呆、老年性痴呆、虚血後の脳機能障害、ハンチントン病、パーキンソン病等の治療、予防剤として有効であると考えられる。

【図面の簡単な説明】

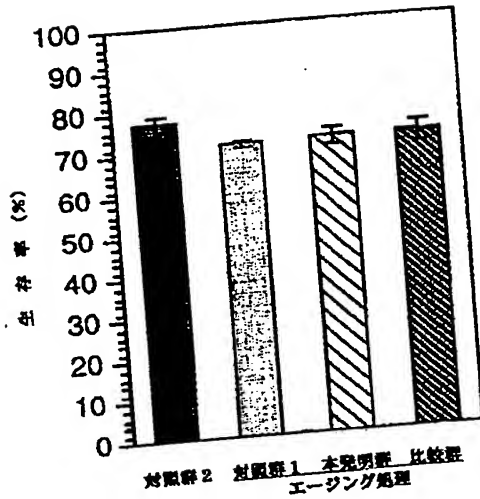
【図1】薬理試験例1に従う神経細胞保護作用試験のエージング処理5日目の細胞の生存率を判定した結果を示すグラフである。

【図2】薬理試験例1に従う神経細胞保護作用試験のエージング処理6日目の細胞の生存率を判定した結果を示すグラフである。

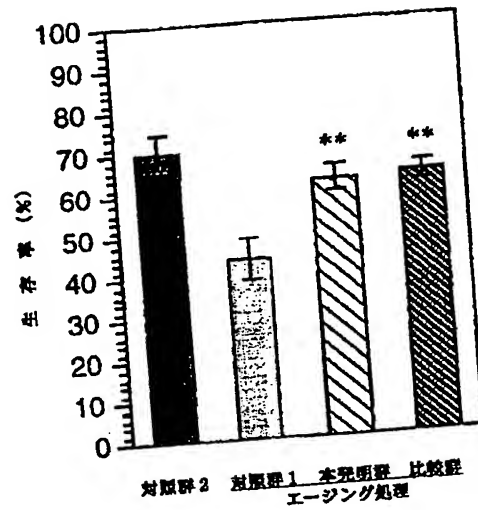
【図3】薬理試験例1に従う神経細胞保護作用試験のエージング処理7日目の細胞の生存率を判定した結果を示すグラフである。

【図4】薬理試験例1に従う神経細胞保護作用試験のエージング処理8日目の細胞の生存率を判定した結果を示すグラフである。

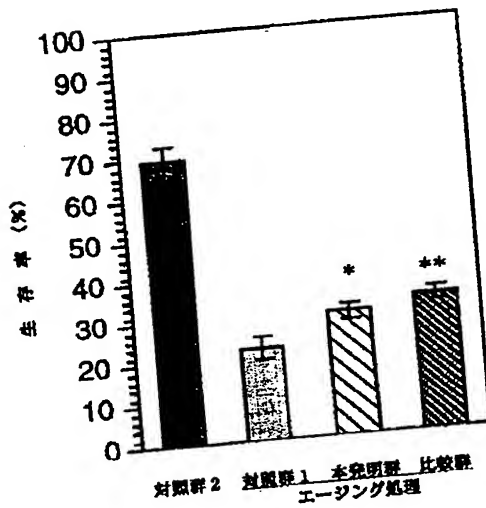
【図1】



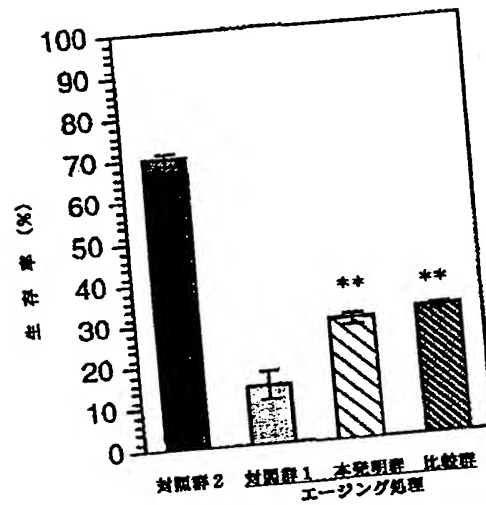
【図2】



【図3】



【図4】



フロントページの続き

(51) Int. Cl. 7

A 6 1 P 11/00
11/06
13/12
15/00
21/00
25/16
25/28

識別記号

F I
A 6 1 P 11/00
11/06
13/12
15/00
21/00
25/16
25/28

テームド (参考)

27/12		27/12	
29/00	1 0 1	29/00	1 0 1
31/12		31/12	
31/18		31/18	
35/00		35/00	
35/02		35/02	
37/02		37/02	
43/00		43/00	
// C O 7 D 487/04	1 4 2	C O 7 D 487/04	1 4 2

Fターム(参考) 4C050 AA01 BB05 CC08 EE03 FF01
GG04 HH01 HH02 HH03
4C086 AA01 AA02 CB06 MA01 MA04
NA14 ZA02 ZA15 ZA16 ZA33
ZA45 ZA51 ZA53 ZA59 ZA75
ZA81 ZA94 ZB07 ZB21 ZB26
ZB27 ZB33 ZC35 ZC55

· THIS PAGE BLANK (USPTO)